

## Potenzielle künftige Kosteneinsparungen in der medikamentösen Therapie der chronischen myeloischen Leukämie

Die chronische myeloische Leukämie (CML) gehört zu den chronischen myeloproliferativen Neoplasien (CMPN), bei der infolge einer erworbenen Fusion des „Abelson-Murine-Leukemia“ (ABL)-Gens auf Chromosom 9 mit dem „Breakpoint-Cluster-region“ (BCR)-Gen auf Chromosom 22 das Fusionsgen BCR::ABL1 entsteht; es kodiert eine konstitutiv aktive BCR-ABL-Tyrosinkinase. Bereits 2001 wurde Imatinib als erster potenter kompetitiver Hemmer der BCR-ABL-Tyrosinkinase in die medikamentöse Therapie der CML eingeführt mit dem Ziel, die Progression einer meist letalen akzelerierten Phase oder Blastenkrise der CML zu verhindern <sup>[1]</sup>, <sup>[2]</sup>, <sup>[3]</sup>. Inzwischen hat die medikamentöse Therapie, auch aufgrund der Entwicklung und Zulassung weiterer potenter Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI; Dasatinib/Sprycel<sup>®</sup>, Bosutinib/Bosulif<sup>®</sup>, Nilotinib/Tasigna<sup>®</sup>, Ponatinib/Iclusig<sup>®</sup>, und zuletzt im Juni 2022 Ascimib/Scemblix<sup>®</sup>) die früher als Erstbehandlung durchgeführte allogene Stammzelltransplantation ersetzt <sup>[1]</sup>, <sup>[3]</sup>. Mit Imatinib konnten erstmals bei Patienten mit CML stabile, komplette zyto- und molekulargenetische Remissionen erzielt werden, die auch nach einer medianen Beobachtungsdauer von > 10 Jahren aufgrund der guten Wirksamkeit der TKI anhielten. In der leitliniengerechten Therapie der CML gelten deshalb heute die TKI als Therapie der ersten Wahl in der chronischen Phase der CML; sie werden auch zunächst bei fortgeschrittener Erkrankung (akzelerierte Phase oder Blastenkrise) eingesetzt <sup>[1]</sup>. Für Patienten mit einem anhaltenden tiefen molekularen Ansprechen auf TKI („deep molecular response“; MR4: BCR::ABL1 ≤ 0,01%) gilt deshalb inzwischen das Absetzen bzw. Pausieren der medikamentösen Therapie als klinisch sicher, da bei ca. 50% der Patienten eine anhaltende behandlungsfreie Remission („treatment-free remission“ = TFR) erreicht werden kann <sup>[4]</sup>.

Aufgrund des Erfolgs dieser medikamentösen Therapieoptionen konnte die jährliche Mortalität der CML von 10-20% auf 1-2% gesenkt und inzwischen den meisten Patienten mit CML eine normale Lebensqualität ermöglicht werden <sup>[1]</sup>. Angesichts der hohen Kosten dieser medikamentösen Therapie und der mitunter auftretenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit TKI wurde in den letzten Jahren zunehmend versucht, die medikamentöse Therapie mit Imatinib oder anderen TKI nach Erreichen einer stabilen molekularen Remission abzusetzen (TFR).

Die dadurch eingesparten Therapiekosten wurden kürzlich berechnet in einer Publikation in JAMA Network Open anhand eines Mikrosimulationsmodells für erwachsene Patienten mit CML unter Therapie mit TKI, und zwar nach Absetzen dieser Therapie beim Erreichen einer tiefen molekularen Remission sowie bei erneuter medikamentöser Therapie aufgrund eines im Rahmen des molekularen Monitorings nachweisbaren erneuten Anstiegs von BCR::ABL1 <sup>[5]</sup>. Dabei gelten heute die quantitativen

Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Assays zum Nachweis der „BCR-ABL1 messenger RNA“ mittels quantitativer Echtzeit-PCR („real time quantitative reverse PCR“ = rt-qPCR) im Vergleich zu einem internen Kontrollgen als Goldstandard für das Monitoring der CML während der medikamentösen Therapie mit TKI <sup>[6]</sup>. Als Voraussetzung für das Absetzen der TKI mussten die Patienten mindestens 3 Jahre mit einem TKI behandelt worden sein und zumindest eine tiefe molekulare Remission (entsprechend MR4) über 2 Jahre vor Absetzen der TKI erreicht haben <sup>[4]</sup>.

Das mediane Alter der Patienten mit CML bei Diagnose war 66 Jahre (Männer) bzw. 65 Jahre (Frauen). Die für den Zeitraum 2022 bis 2052 ermittelten Einsparungen betrugen 30 Mrd. US-\$ bei den aktuell diagnostizierten CML-Patienten und 15 Mrd. US-\$ bei den künftig an einer CML erkrankenden Patienten. Insgesamt wurden somit Einsparungen errechnet für die Behandlung der CML und das Monitoring der TFR mittels rt-qPCR in Höhe von mehr als 54 Mrd. US-\$ <sup>[5]</sup>.

Diese Untersuchung wurde durch Fördermittel des „National Cancer Institute“ in den USA unterstützt. Bemerkenswert ist die große Zahl an Interessenkonflikten der insgesamt an der Untersuchung beteiligten 14 Autoren und Autorinnen, die vermutlich die klinische, aber auch die ökonomische Bedeutung dieser Untersuchung sowie den Stellenwert der neuen TKI für die Behandlung der CML widerspiegeln.

Die Autoren interpretieren das zweifelsfrei wichtige Ergebnis ihrer Analysen dahingehend, dass zum Erzielen dieser Einsparungen und weiterer Verbesserung der Therapieergebnisse bei CML verstärkt Anstrengungen unternommen werden sollten, die für die Therapie am besten wirksamen und auch gut verträglichen TKI zu identifizieren, um dann mit dieser medikamentösen Therapie möglichst rasch eine TFR zu erreichen und die teure Therapie beenden zu können.

Dieses Ziel wurde auch bereits untersucht in klinischen Studien, die bei der letztjährigen Jahrestagung der „American Society of Hematology“ (ASH) in San Diego vorgestellt wurden. In einer klinischen Studie wurde Ponatinib (Dosis: 30 mg/d; Jahrestherapiekosten: 77.830,35 €; <sup>[7]</sup>, <sup>[8]</sup>) als derzeit vermutlich potentester kompetitiver Hemmstoff der BCR-ABL-Kinase über 6 Monate verabreicht. Anschließend erfolgte eine Erhaltungstherapie mit Imatinib (400 mg/d) so lange, bis die TFR-Kriterien der französischen CML-Studiengruppe erfüllt waren. Die Therapie mit Ponatinib erfolgte zeitlich limitiert aufgrund der bekannten kardiovaskulären Toxizität dieses TKI. Nach Gabe von Ponatinib konnte nach 6 Monaten bei 47 von 157 Patienten (30%) eine tiefe molekulare Remission (MR4) erzielt werden <sup>[8]</sup>.

Im Rahmen des Fortbildungsprogramms der ASH-Tagung 2022 wurden auch verschiedene Therapiestrategien diskutiert für Patienten mit TKI-resistenter CML in der chronischen Phase (Resistenz gegenüber  $\geq 2$  TKI). Ponatinib war bisher in dieser Situation der TKI der Wahl, wurde jedoch aufgrund seiner Toxizität (vor allem kardiovaskulärer und venöser bzw. arterieller thrombotischer Ereignisse) zuletzt nicht mehr in der zunächst empfohlenen Dosis (45 mg/d) eingesetzt und war deshalb auch weniger gut wirksam <sup>[9]</sup>.

Darüber hinaus wurden anlässlich der ASH-Tagung auch prädiktive Modelle zur Vorhersage von individuellen Risikofaktoren für das Erreichen einer TFR bei Patienten mit CML in chronischer Phase vorgestellt <sup>[10]</sup>. Sie wurden jedoch derzeit als nicht ausreichend prädiktiv beurteilt, um bereits als

Unterstützungssysteme für klinische Entscheidungen („decision support model“) genutzt zu werden.

## Fazit

Anhand eines Mikrosimulationsmodells für erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase unter Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wurden Einsparungen der Therapiekosten für den Zeitraum 2022 bis 2052 in Höhe von 30 Mrd. US-\$ errechnet. Voraussetzung hierfür war das Erreichen einer tiefen molekularen Remission über 2 Jahre vor Absetzen der medikamentösen Therapie mit TKI. Diese wichtigen Ergebnisse zur Behandlung der CML in chronischer Phase verdeutlichen einerseits die Fortschritte in der Behandlung, andererseits aber auch die Bedeutung einer kontinuierlichen, von Interessen der Pharmaindustrie unabhängigen Fortbildung der Ärzte hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit bereits existierender bzw. neuer TKI sowie evidenzbasierter, gut verständlicher Informationen der Patienten mit CML über die jeweils aktuellen Studienergebnisse.

## Literatur

1. Chronische myeloische Leukämie – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). ([Link zur Quelle](#))
2. AMB 1997, 31, 69. AMB 1998, 32, 85a. AMB 2001, 35, 47b. AMB 2003, 37, 28. AMB 2008, 42, 85a. ([Link zur Quelle](#))
3. Ludwig, W.-D., Ganser, A., Maschmeyer, G.: Hämatologische Neoplasien und solide Tumoren. In: Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B., Seifert, R. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2023. Springer Verlag Berlin (im Druck). ([Link zur Quelle](#))
4. Hughes, T.P., und Ross, D.M.: Blood 2016, 128, 17. ([Link zur Quelle](#))
5. Winn, A.R., et al.: JAMA Network Open 2023, 6, e2347950. ([Link zur Quelle](#))
6. [https://www.diw.de/de/diw\\_01.c.462725.de/presse/glossar/mikrosimulations-modelle.htm](https://www.diw.de/de/diw_01.c.462725.de/presse/glossar/mikrosimulations-modelle.htm) ([Link zur Quelle](#))
7. <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-348/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf> ([Link zur Quelle](#))
8. Fava, C., et al.: Blood 2023, 142 (Suppl. 1), 6385. ([Link zur Quelle](#))
9. Hughes, T.P., und Shanmuganathan, N.: Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2022 (1): 129. ([Link zur Quelle](#))
10. Chassetuillier, J., et al.: Blood 2023, 142 (Suppl. 1), 6369. ([Link zur Quelle](#))